

FACULTE MIXTE DE MEDECINE
ET DE PHARMACIE DE LYON

ANNÉE 1965 — N°

217

Un nouveau traitement de
Taenia Saginata :
Le Sulfate de Paromomycine
A propos de 20 Observations personnelles

THÈSE

PRÉSENTÉE A LA

Faculté mixte de Médecine et de Pharmacie de LYON

et soutenue publiquement le 22 décembre 1965
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

PAR

Max SIROT

Elève à l'Ecole du Service de Santé Militaire

IMPRIMERIE DELSAUD

1, Rue St-Maurice
CAHORS

1965

FACULTE MIXTE DE MEDECINE
ET DE PHARMACIE DE LYON

ANNÉE 1965 — N°

Un nouveau traitement de
Taenia Saginata :
Le Sulfate de Paromomycine
A propos de 20 Observations personnelles

THÈSE

PRÉSENTÉE A LA

Faculté mixte de Médecine et de Pharmacie de LYON

et soutenue publiquement le 22 décembre 1965
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

PAR

Max SIROT

Elève à l'Ecole du Service de Santé Militaire

IMPRIMERIE DELSAUD
1, Rue St-Maurice
CAHORS

1965



PERSONNEL DE LA FACULTE

<i>Doyens honoraires</i>	MM. J. LEPINE, Membre de l'Institut H. HERMANN, Correspondant de l'Institut
<i>Doyen</i>	M. J.F. CIER
<i>Assesseurs</i>	MM. M. LEVRAT L. REVOL

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. PATEL, LEPINE, TRILLAT, MOURIQUAND, GARIN, GATE, MARTIN,
GABRIELLE, SANTY, DUCLOS, GUILLEMINET, HERMANN, ROCHET, POLLOSSON.

PROFESSEURS

Clinique urologique	MM. CIBERT
Physique biologique	PONTHUS (détaché à Beyrouth)
Clinique neuro-psychiatrique et d'hygiène mentale	DECHAUME
Chimie organique et toxicologie	CHAMBON
Clinique chirurgicale P	WERTHEIMER
Clinique médicale B	PAUPERT-RAVAULT
Clinique et prophylaxie cardio-vasculaire	FROMENT
Clinique médicale C	CROIZAT
Chimie biologique et médicale	ENSELME
Clinique chirurgicale A	MALLET-GUY
Pharmacie galénique	REVOL
Clinique obstétricale	PIGEAUD
Médecine du travail	BOURRET
Clinique médicale A	LEVRAT
Hygiène et action sanitaire et sociale	SOHIER
Botanique et cryptogamie	NETIEN
Clinique chirurgicale C	BERTRAND
Chimie analytique pharmaceutique	BADINAND
Pharmacie chimique et pharmacologie	DREVON
Médecine légale et déontologie	ROCHE
Parasitologie et pathologie exotique	COUDERT
Clinique d'oto-rhino-laryngologie et d'audio-phonologie	MOUNIER-KUHN
Clinique ophtalmologique	PAUFIQUE
Clinique de dermatologie, syphiligraphie et allergologie	THIERS
Clinique de pneumo-phtisiologie	BRUN
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique	CREYSSEL
Clinique carcinologique	DARGENT
Anatomie pathologique	GUICHARD
Pathologie générale et expérimentale	GIRARD Paul
Anatomie	LATARJET
Pathologie chirurgicale	PEYCELON
Clinique médicale D	GIRARD Marcel
Pathologie médicale	VACHON
Physio-pathologie des voies respiratoires	GALY
Radiologie	PAPILLON
Clinique médicale infantile et hygiène du premier âge	JEUNE
Thérapeutique	GONIN
Bactériologie	MONNET
Physiologie et pathologie obstétricales	BANSSILLON
Physiologie B	CHATONNET
Clinique endocrinologique	GUINET
Clinique de chirurgie orthopédique	TRILLAT
Clinique stomatologique	FREIDEL
Clinique de chirurgie et d'orthopédie infantiles	MARION Joseph
Matière médicale et législation pharmaceutique	DORCHE
Histologie et embryologie	DUMONT Louis

Chimie	PERROT
Physiologie A	CIER J.F.
Thérapeutique chirurgicale et chirurgie opératoire	PERRIN J.
Clinique de chirurgie cardiaque	MICHAUD Pierre
Clinique médicale infantile	SARROUY Charles
Clinique des maladies infectieuses	BERTOYE
Biologie médicale et pharmacodynamie	FAUCON
Clinique gynécologique	MATHIEU
Hydrologie thérapeutique, climatologie et écologie sociale	X...

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

Physique nucléaire appliquée à la médecine	MM. BERGER
Neuro-chirurgie	MANSUY
Chimie générale et pharmaceutique	COLLET
Hygiène et climatologie	LACROIX
Clinique chirurgicale propédeutique	LIARAS
Neuro-chirurgie	LECUIRE
Médecine générale	REVOL
Thérapeutique chirurgicale	GOINARD
Pharmacie chimique et pharmacologie	CIER André
Médecine générale	PONT Maurice
Pathologie métabolique et rénale	TRAEGER

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Parasitologie	MM. ROMAN
Anatomie pathologique	FEROLDI
Physique biologique	MORET
Botanique et cryptogamie	ODDOUX
Chimie analytique	de SOLLIERS
Médecine générale	DESPIERRES
Parasitologie	GARIN
Médecine du travail	TOLOT

MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES TITULAIRES

Chimie biologique	MM. CREYSSSEL Roger
Hygiène	THIVOLET
Electro-radiologie	PINET
Neuro-psychiatrie	GUYOTAT
Chirurgie générale	DESCOTES
Pathologie expérimentale	JOUVET
Physique biologique	PEYRIN
Anatomie pathologique	TOMMASI
Electro-radiologie	BUFFARD
Médecine générale et thérapeutique	LEJEUNE
Stomatologie	de MOURGUES F.
Maladies infectieuses	NAUSSAC
Chirurgie générale	REBOUILLAT
Pédiatrie	ROMAGNY
Médecine générale	DELAHAYE
Anesthésiologie	DELEUZE
Electro-radiologie, diagnostic et thérapeutique	GIRAUD
Anesthésiologie	MICHEL
Pédiatrie et puériculture	FRANÇOIS
Chirurgie générale	MICHOULIER
Dermatologie	COLOMB
Médecine générale	LAMBERT
Médecine générale	FRIES
Pédiatrie	GILLY
Médecine générale	ROBERT
Anatomie	BOUCHET
Pédiatrie	BETHENOD
Immunologie, sérologie, hématologie	GERMAIN

Pneumo-phthisiologie
 Pédiatrie
 Chirurgie générale
 Médecine générale
 Bactériologie, parasitologie, virologie
 Médecine légale

KALB
 LARBRE
 SOUSTELLE
 VIALA
 VINCENT
 COLIN

MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES STAGIAIRES

Hématologie
 Histologie et embryologie
 Chimie biologique
 Chimie analytique
 Hygiène
 Physiologie
 Bactériologie
 Pharmacie galénique

MM. FAVRE-GILLY
 GIROD
 GRAS
 MALLEIN
 RIFFAT
 FLANDROIS
 VIALLIER-RAYNARD
 ROLLET

AGREGES EN EXERCICE

Chirurgie générale
 Ophtalmologie
 Chirurgie générale
 Médecine générale
 Obstétrique
 Urologie
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Neuro-psychiatrie
 Neuro-chirurgie
 Electro-radiologie
 Orthopédie
 Oto-rhino-laryngologie
 Médecine générale
 Ophtalmologie
 Chirurgie générale
 Médecine générale
 Médecine générale
 Médecine générale
 Stomatologie
 Obstétrique
 Médecine générale
 Orthopédie
 Chirurgie générale

MM. MARION Pierre
 BONAMOUR
 de MOURGUES G.
 DEVIC
 DUMONT Martial
 DURAND
 FRANCILLON
 SAUBIER
 SCHOTT
 ALLEGRE
 CHASSARD
 FAYSSÉ
 GAILLARD
 GARDE
 HUGONNIER
 MARET
 MORNEX
 MOUNIER-KUHN A.
 NORMAND
 PERRIN André
 DUMAS
 GARMIER
 NOEL
 SCHNEPP

Président M. le Professeur TRILLAT
 Assesseurs MM. LATARJET, GUILLET, LEJEUNE, VITTORI



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A MA FEMME

A MES PARENTS

A MES BEAUX-PARENTS

A MA SŒUR ET MON BEAU-FRÈRE

A TOUTE MA FAMILLE

A TOUS MES AMIS

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE :

MONSIEUR LE PROFESSEUR A. BERTOYE

Professeur de Clinique des Maladies Infectieuses

Après nous avoir accueilli dans son service hospitalier, il nous a fait le grand honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de notre reconnaissance et de notre profond respect.

A NOS JUGES :

MONSIEUR LE PROFESSEUR FAUCON

Professeur de Biologie Médicale et de Pharmacodynamie

Nous avons été séduit par sa clarté et sa précision, quand, étudiant, nous suivions ses cours à la Faculté.

Nous lui sommes très reconnaissant d'avoir accepté de juger notre travail.

Qu'il veuille bien accepter l'expression de notre respectueuse gratitude.

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGE J.-P. GARIN

Il nous a fait l'honneur de nous confier ce travail et il en a permis l'élaboration par ses conseils éclairés.

Qu'il veuille bien trouver ici le témoignage de notre gratitude et de notre profond respect.

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGE

FAVRE-GILLY

Il nous a confié la plus intéressante de nos observations. Il a bien voulu siéger dans notre Jury.

Nous le prions de croire à notre très respectueuse gratitude.

A MONSIEUR
LE MEDECIN GENERAL-INSPECTEUR BORON

Professeur Agrégé du Val-de-Grâce
Directeur de l'Ecole du Service de Santé Militaire
et de l'Hôpital Militaire d'Instruction Desgenettes

A MONSIEUR LE MEDECIN-COLONEL DULAC

Stomatologiste des Hôpitaux des Armées
Médecin-Chef de l'Hôpital Militaire Larrey

A MONSIEUR
LE MEDECIN-LIEUTENANT-COLONEL COLSON

Médecin des Hôpitaux des Armées

Pendant une année passée dans son service,
nous avons pu apprécier ses grandes qualités
professionnelles et humaines.

Que ce travail lui soit un témoignage de
notre gratitude et de notre profond respect.

A MONSIEUR
LE MEDECIN-COMMANDANT MIGEON

Chirurgien des Hôpitaux des Armées

A MONSIEUR
LE MEDECIN-COMMANDANT SUDRIES

Bactériologiste des Hôpitaux des Armées

A NOS MAITRES
DE LA FACULTE DE MEDECINE DE LYON

A NOS MAITRES DES HOPITAUX
CIVILS ET MILITAIRES DE LYON ET DE TOULOUSE

A TOUS NOS CAMARADES
DE L'ECOLE DU SERVICE DE SANTE MILITAIRE

I. — RAPPELS

A) TAENIA SAGINATA.

Parmi les helminthes, les taenias peuvent être divisés en grands et petits taenias.

— Parmi les grands taenias (ceux qui ont plus de 5 mètres de long), il faut citer : *Taenia Saginata*, *Taenia Solium* et *Botriocéphale*.

— Parmi les petits taenias citons : *hymenolepis Nana*, *Dipylidium caninum*.

Seul, *Taenia Saginata* nous intéresse car, d'une part, il est en France le plus fréquent (99 % des taeniasis), d'autre part, il est en cause chez les 20 malades qui ont fait l'objet de nos observations.

Nous étudierons très brièvement sa morphologie et son cycle.

— Long de 7 à 12 mètres, *Taenia Saginata* présente :

1° une tête mesurant de 1 à 2 mm possédant 4 ventouses elliptiques sans crochets d'où son nom de *taenia inerme* ;

2° un cou de quelques millimètres de longueur ;

3° un corps annelé : les premiers anneaux ne présentent aucun signe d'organisation, la maturation se fait progressivement (chaque anneau est hermaphrodite).

— *T. Saginata* a besoin de 2 hôtes pour son développement : un hôte pour le stade larvaire ou hôte intermédiaire (le bœuf) et un hôte pour le stade adulte ou hôte définitif (l'homme).

Chez l'homme, le taenia est fixé par ses ventouses dans les 50 premiers centimètres de l'intestin grêle. Les anneaux mûrs se détachent isolément et quittent l'intestin, soit en forçant habituellement le sphincter anal, soit passivement avec les selles. Dans le milieu extérieur, les anneaux se désagrègent en libérant les œufs. Chaque œuf contient un embryon hexacanthé (contenant 6 crochets) qui, ingéré par le bœuf, va se fixer dans le tissu adipeux qui entoure les muscles où il parvient à complète maturité en 3 mois (cysticerque). Dans l'intestin de l'homme le cysticerque mûr libère la tête ou scolex qui, par bourgeonnement, donne naissance à un adulte en 3 mois.

L'homme se contamine en consommant la viande de bœuf mal cuite, saignante ou crue.

B) LES MEDICAMENTS ACTIFS SUR T. SAGINATA

Après les classiques et historiques drogues telles que la noix d'Arec, le Koussou Abyssin, l'écorce de grenadier et la pelletierine, la semence de courges, la fougère mâle, l'étain métallique, quelques médicaments nouveaux, au cours des dix dernières années, ont renforcé l'arsenal thérapeutique contre le taenia : ce sont des produits de synthèse parmi lesquels les anti-paludéens synthétiques (quinacrine, nivaquine, flavoquine) puis le dichlorophène.

Malgré le nombre des médications, le traitement du taeniasis était en 1962 loin d'être résolu et M. le Professeur Agrégé GARIN, dans une thèse inspirée à Robert BERMES, relevant les nombreux échecs inscrits au compte de ces médicaments, enregistrant la remarquable persistance chez de nombreux sujets du parasite soumis à l'action successive de plusieurs d'entre eux avait vu se dessiner la notion de « taeniasis rebelle » : taeniasis rebelle, celui qui résiste après cinq tentatives

de traitement. La cause de cette résistance tenait, soit à l'hôte particulièrement accueillant et tolérant, soit au parasite particulièrement tenace et résistant aux drogues.

En fait, cette notion de taeniasis rebelle a dû s'effacer devant l'apparition d'un nouveau taenicide, le niclosamide dont la remarquable activité est étudiée dans la thèse de M. BILLEREAU, inspirée par M. le Professeur GARIN. L'étude de l'efficacité de ce médicament, le plus utilisé actuellement, a permis de donner une définition théorique d'un « bon taenicide ». Un bon taenicide doit être :

1° efficace à près de 100 % ;

2° bien toléré et non toxique : ne passant pas dans la circulation générale il pourra être donné à tous les sujets (tarés, femmes enceintes, jeunes enfants) ;

3° facile à absorber, supprimant le classique « cérémonial » qui précède et suit l'absorption des autres taenicides ;

4° d'un prix de revient modéré.

Bien que le problème du traitement des taeniasis semble résolu depuis l'apparition du Niclosamide, il n'était pas inutile de rechercher les propriétés taenicides d'autres médicaments. Connaissant l'activité du sulfate de Paromomycine (1) sur quelques protozooses (Lambiasis, trichomonoses) et sur quelques helminthiases (oxyuroses), il était intéressant d'étudier l'action de cet antibiotique sur le taenia afin d'élargir son champ d'action et son utilisation au traitement des parasitoses associées.

(1) « HUMATIN » : Lab. Parke Davis.

II. — LE SULFATE DE PAROMOMYCINE

A) DONNEES PHYSICO-CHIMIQUES

1° ORIGINE.

Isolée d'un *Streptomyces* tellurique colombien proche de *St-Rimosus*, forme *Paromomycinus*, par G.-L. COFFEY et ses collaborateurs, la Paromomycine était obtenue en 1958.

Proche chimiquement de la Streptomycine et de la Néomycine, ce nouvel antibiotique, doué d'une faible toxicité par voie entérale, s'avère original non tant par son large spectre antibactérien Gr + et Gr — que par son activité « in vitro » et « in vivo » sur certains protozoaires à tropisme intestinal. A ces dernières propriétés, s'allie une non résorption par la muqueuse digestive, d'où l'intérêt évident de l'administration orale dans les affections entérales.

2° PRODUCTION.

Selon HAGEMAN, le développement du mycélium s'obtient en milieu agité et aéré contenant : glucides, matières azotées et sels minéraux. Le bouillon de culture filtré permet, par passage sur colonne d'échangeur de cations à groupements carboxyliques salifiés, d'obtenir l'antibiotique fixé alors sur la résine. Elué par l'acide sulfurique dilué, il est précipité de sa solution sous forme de pentachlorophénate, puis transformé en sulfate et ponifié par cristallisation fractionnée.

3° PHYSICO-CHIMIE.

Base stable à température ordinaire en milieu acide et alcalin, la Paromomycine est très hydrosoluble, mais ne se dissout pas dans les solvants organiques.

Purifié, le sulfate est une poudre blanche amorphe, chromatographiquement homogène, comme à l'électrophorèse. L'étude structurale et analytique montre qu'il s'agit d'une saccharide aminé de poids moléculaire 610 et de formule développée :

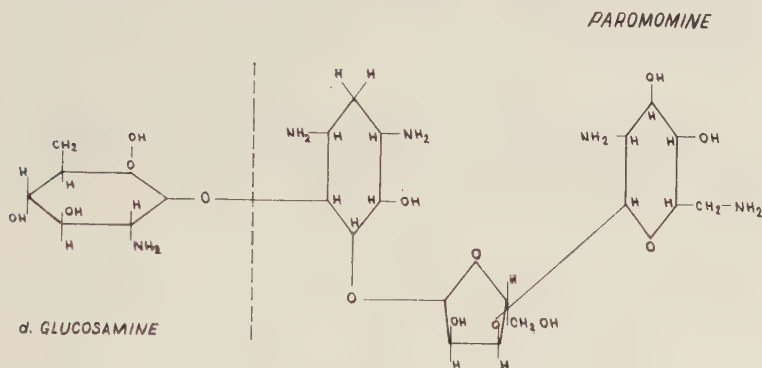


FIGURE D'APRÈS HASKELL

B) DONNEES BIOLOGIQUES.

1° SPECTRE D'ACTIVITÉ ANTIBACTÉRIENNE.

La variété et l'étendue du spectre antibactérien de la paromomycine sont mis en évidence par les travaux américains de COFFEY et FISHER ainsi que par l'étude biologique d'HAGEMAN et ses collaborateurs.

a) Action « in vitro » :

Sur les germes Gr +, l'action, selon HAGEMAN, serait comparable à celle de la streptomycine ; c'est ainsi

que pour le staphylocoque doré une inhibition totale est obtenue pour des concentrations allant de 0,8 à 3,1 $\mu\text{g/ml}$ suivant le type ; pour le streptocoque fécalis, des concentrations de 3,1 à 6,3 $\mu\text{g/ml}$. Pour le bacille de Klebs-Löffler une concentration de 0,4 est suffisante.

Sur les germes Gr —, l'activité est encore remarquable. Les résultats obtenus par FISHER sont rapportés dans la thèse de DREVET. C'est ainsi que les cultures d'*Escherichia Coli*, *Klebsiella Pneumoniae*, *Protéus minibilis* et *vulgaris*, *Salmonella paratyphi* et *typhimurium* ainsi que les shigellas *dysenteriae*, *flexnèi* et *sonnei* sont inhibées à 100 % par des concentrations allant de 1,6 à 12,5 $\mu\text{g/ml}$.

Sur le bacille de Koch, la concentration de sulfate en $\mu\text{g/ml}$ nécessaire pour obtenir une inhibition de 100 % est pour mycobactérium :

- avium 0,6 à 0,20 ;
- bovis 0,1
- tuberculosis 0,1 à 0,3.

Mycobactérium huminis demandait seulement 0,075 $\mu\text{g/ml}$ et des souches résistantes à l'isoniazide et à la streptomycine des concentrations respectivement de 0,150 et 0,275 $\mu\text{g/ml}$.

Cette action remarquable sur le bacille de Koch laisse apparaître l'intérêt du sulfate de paromomycine dans le traitement des méningites tuberculeuses à germes résistants. Malheureusement, sa grande toxicité par voie parentérale empêche son application dans les traitements prolongés en clinique humaine.

b) Action « *in vivo* »

Si l'on injecte par voie intra-péritonéale, à la souris, une dose de staphylocoque doré de 100 LD 50, la dose

curative pour 50 % des animaux est de 0,75 à 1,2 $\mu\text{g}/\text{ml}$ de Paromomycine base.

— De même pour *E. COLI*, *Proteus*, *Klebsiella*, *Shigella Flexnèi* et *sonnei*, LD 50 est de 3 à 13,1 $\mu\text{g}/\text{ml}$.

— *Salmonella Typhi* et le *Pseudomonas* demandent des concentrations de 112,5 à 375 $\mu\text{g}/\text{ml}$.

— Action sur le bacille de Koch.

COFFEY, 24 heures après l'injection du germe par voie IV, commence le traitement à raison de 57 à 114 μg kg par 24 heures pendant 11 jours consécutifs ; la survivance constatée est alors de 17 à 25 jours contre 9 jours sans traitement.

De même, FISHER obtient des résultats proches de ceux de la streptomycine à raison de 2 injections sous-cutanées par jour.

2° ACTIVITÉ SUR LES PROTOZOAIREs.

a) *Pouvoir amoebicide :*

1) *Pouvoir amoebicide « in vitro ».*

Comme le montrent THOMSON et BAYLE, la paromomycine aurait une action amoebicide directe : dans un premier temps, ces auteurs préparent une souche d'*E. Coli* résistant à la Paromomycine (22 % d'inhibition pour une concentration de 70,4 $\mu\text{g}/\text{ml}$). L'*E. Coli* ainsi obtenu est associé à *Entamoeba Histolitica*. On constate alors que le pouvoir amoebicide, pour des doses allant de 0,5 à 70,4 $\mu\text{g}/\text{ml}$ de Paromomycine, est environ 32 fois plus grand que le pouvoir antibactérien pour la concentration équivalente.

A cet effet amoebicide direct, s'associe d'ailleurs le pouvoir inhibiteur indirect par action sur la flore associée, comme avec tous les autres antibiotiques.

2) *Pouvoir amoebicide « in vivo ».*

Avec des doses de 70 mg/kg/j., par voie orale, on obtient la stérilisation complète à 100 % d'un lot de rats infestés expérimentalement, le traitement débutant 3 heures après l'infestation pour une durée de une semaine.

Chez le chien, sur 7 sujets, THOMSON en guérit 4 par des doses de 5,5 à 22 mg/kg/g pendant 10 jours, et sur les 3 restants, 2 par 2,75 mg/kg/j. pendant le même temps.

b) *Pouvoir antitrichomonas :*

1) « *In vitro* ».

L'action est lente. VAISMANN utilise des cultures de 45 heures très riches en trichomonas. Observée pendant une semaine, l'action de l'antibiotique est nulle pendant 24 heures, puis l'on constate un arrêt de la croissance pour une concentration supérieure à 500 µg/ml, tandis que les germes conservent leur mobilité jusqu'au 3^e jour et paraissent encore en vie au 8^e.

2) « *In vivo* ».

L'activité *in vivo* est beaucoup plus intense.

Des souris infestées par 1 ml de culture par voie intra-péritonéale et traitées pendant 10 jours par voie sous-cutanée à doses quotidiennes de 10 mg sont stérilisées à 100 % dans 4 groupes sur 6, à 90 % dans les 2 derniers.

COFFEY obtient la guérison totale d'une trichomonose intestinale chez trois chiens sur quatre, traités oralement par des doses de 5 à 22 mg/kg, 5 jours par semaines, pendant 2 semaines.

3° TOXICITÉ ET TOLÉRANCE.

A) TOXICITE AIGUE

1° PAR VOIE PARENTÉRALE.

Chez un singe, COFFEY injectant une dose de 40 mg IV, n'obtient aucune réaction pathologique. Il faut attendre une seconde injection identique, 90 minutes plus tard, pour voir apparaître des signes d'intolérance pendant 5 minutes (polypnée, prostration). Mais la dose unique de 80 mg/kg est mortelle.

Chez la souris blanche la LD 50 est 423 mg/kg en S.C. et 90 mg/kg en IV.

2° PAR VOIE ORALE.

Chez la souris blanche la LD 50 est supérieure à 2.275 mg/kg et chez le rat elle est de 1 625 mg/kg.

B) TOXICITE CHRONIQUE

1° PAR VOIE PARENTÉRALE.

Chez la souris blanche, l'administration par voie S.C. 2 fois par jour, pendant 4 ou 5 jours de 163 mg/kg cause des lésions du tubule et du glomérule rénal (dépôts de graisse). Les lésions obtenues chez le rat avec 81 mg S.C. sont retrouvées chez le chien et le singe par voie intra-musculaire pour des doses de 32 à 65 mg/kg, mais elles s'avèrent reversibles dès l'arrêt du traitement.

2° PAR VOIE ORALE.

Chez le rat, une dose de 359 mg/kg/j., cinq jours par semaine est bien supportée. De même des doses de 200 mg/kg/j., pendant 7 semaines ne produisent aucun effet toxique et aucune lésion rénale.

Ainsi, les troubles n'apparaissent que par voie parentérale et lors de l'expérimentation chronique. Par voie orale, la toxicité est nulle.

4° PASSAGE DE LA MUQUEUSE INTESTINALE.

TAUX SANGUIN — EXCRETION

Il semble que l'on puisse estimer à 7 % le taux moyen de passage à travers la muqueuse intestinale, lors d'administration entérale (travaux de COFFEY).

L'excrétion urinaire est assez faible lors de l'administration par voie entérale (3,4 à 1 % selon les travaux de COFFEY). Par voie intraveineuse, l'excrétion urinaire atteint 17 % chez le singe.

Cette étude, que confirment les hautes concentrations du produit dans les selles, met en évidence la faible diffusibilité de la paromomycine, surtout par voie orale.

C) DONNEES CLINIQUES.

L'étude biologique précédente, qui met en évidence l'action remarquable de la Paromomycine sur la flore intestinale pathogène, a orienté tout naturellement les essais thérapeutiques vers la pathologie digestive d'origine microbienne ou parasitaire.

En nous appuyant sur les applications cliniques effectuées sur une vaste échelle dans toutes les parties du monde, nous envisagerons les résultats obtenus dans le traitement des dysenteries amibiennes et bacillaires d'une part, dans le traitement de diverses parasitoses d'autre part.

1° *Résultats obtenus dans l'amibiase intestinale humaine :*

Des expérimentations ont été réalisées dans les cinq parties du Monde : en ASIE : U.F. MOFFET et SANGH TOH (Corée) ; R.N. CHAUDHURI, SAHA et ROY (Indes), COURTNEY (Philippines). En AFRIQUE : A.Z. SHAPPEY (Egypte) ; WAGNER (Ethiopie) ; AMERIQUE DU SUD : WAIKS (Argentine) ; DOOMER (Chili) ; AMERIQUE CENTRALE (Mexique, Honduras, Panama) ; AMERIQUE DU NORD : Ch. CARTER (U.S.A.) ; en EUROPE : BELIE WOODRUFF (Grande-Bretagne).

Au MAROC, HUGONOT, DELONS et FULCRAND traitent en 1959, 50 amibiases confirmées et obtiennent 94 % de succès, la guérison parasitologique étant réalisée dès le second jour dans 40 cas.

La diversité géographique des expérimentations, le nombre d'amibiens traités (plus de 1 000), la multiplicité des formes cliniques (amibiase aiguë, subaiguë ou chronique) permettent d'avoir une idée assez précise de l'efficacité de cette thérapeutique antiamibienne.

Selon les auteurs, le pourcentage de guérisons symptomatiques et parasitologiques est compris entre

60 et 100 %, cela pendant au moins un mois et parfois plus d'un an.

Lors de l'administration orale, il n'existe pas de phénomènes toxiques; tout au plus se produit-il une petite poussée diarrhéique au 3^e ou 4^e jour du traitement, qui cède avec l'arrêt de celui-ci.

Deux posologies sont employées, apparaissant d'égale efficacité: l'une consiste à donner, chez l'adulte comme chez l'enfant, une dose de 15 à 20 mg/kg/j., pendant 5 jours (cure de 4 à 5 g); l'autre (HUGONOT) consiste en prise unique de 4 g en 1 jour. Le traitement est ambulatoire dans tous les cas et les doses renouvelables en cas d'échec.

Les formes aiguës ou subaiguës réagissent le mieux: les signes cliniques et fonctionnels disparaissent en 3 à 5 jours; selles, température et VS reviennent à la normale. Les coprocultures sont négatives dans la 1^{re} semaines aussi bien dans les formes végétatives que kystiques.

Les formes chroniques sont moins sensibles à l'action du sulfate de paromomycine (50 % d'amélioration clinique). Ceci n'est pas pour nous surprendre quand on connaît l'intrication des facteurs intervenant dans ces cas évolués, les lésions intestinales cicatricielles, les troubles neuro-végétatifs dominant le tableau.

Par sa remarquable activité sur les formes aiguës le sulfate de paromomycine semble capable, en stoppant la diffusion du parasite, de restreindre l'endémie entretenue essentiellement par ces formes dysentériques.

De plus, grâce à sa tolérance et à sa facilité d'emploi (traitement bref ambulatoire), il semble pouvoir jouer un rôle considérable dans la prophylaxie de l'amibiase, en déparasitant les nombreux porteurs sains mais aussi en jouant un rôle protecteur comparable à celui des dérivés de la quinine dans le domaine du paludisme.

2° Résultats obtenus dans le traitement des infections intestinales bactériennes.

Dans ce domaine, du fait d'une pharmacopée déjà riche, peu d'expérimentations cliniques ont été effectuées avec le sulfate de paromomycine. Nous avons vu cependant dans un précédent chapitre que son action *in vitro* et *in vivo* sur les principaux germes intestinaux Gr — (E. COLI, SHIGELLA, SALMONELLA) était égale à celle de la néomycine et supérieure à celle du chloramphénicol.

a) Action dans les cas de shigelloses :

Elle a été étudiée par COURTNEY (160 enfants traités par le sulfate de paromomycine lors d'une épidémie due à shigella Flexnéi), S. ROSS, COLES et GODENNE.

Les doses utilisées varient entre 25 mg/kg/j. durant 6 à 7 jours.

L'analyse des résultats montre que la guérison est obtenue dans 95 % des cas en 4 ou 5 jours.

b) Action sur les salmonelloses :

Dans les salmonelloses à évolution systématique, les germes ne sont soumis à l'action de l'antibiotique que lors de leur bref passage dans la lumière intestinale : la barrière muqueuse franchie ils échappent aux fortes concentrations médicamenteuses et peuvent alors se développer au niveau des lymphatiques et bientôt essaimer par voie sanguine dans la typhoïde par exemple. Un agent thérapeutique peu diffusible présente donc peu d'intérêt face au chloramphénicol à forte concentration lymphatique et sanguine.

Cependant une expérimentation clinique intéressant les salmonelloses à formes purement digestives a été entreprise par Mac MATH en Grande-Bretagne.

Sur 7 071 cas d'infections alimentaires dépistées

en 1959, 59 % ont pour cause des salmonellas et dans 2 931 cas on retrouve la souche murine. L'auteur sélectionne 80 cas certains de salmonellose typhy-murine — 67 patients reçoivent des antibiotiques choisis en fonction de leur grande activité sur les souches parasitaires propres à chaque malade — 13 sujets sont soumis à un traitement par la paromomycine seule ; les doses sont de 88 à 165 mg/kg/j. pendant 5 jours.

Sont considérés comme guéris les malades présentant 6 coprocultures négatives 20 jours après le début du traitement.

Pour les 67 sujets, on relève 40 échecs avec les antibiotiques classiques. Un seul est constaté chez les 13 autres. 25 des premiers échecs sont traités par la paromomycine.

— 17 par la paromomycine seule. On relève 6 échecs.

— 8 par la paromomycine associée à la streptomycine (1 g) : aucun échec.

D'autres expérimentations cliniques (ANON, GODENNE, COLLES) confirment ces résultats.

Dans les salmonelloses à formes purement digestives, le sulfate de Paromomycine s'avère actif dans 80 % des cas, à des doses égales ou supérieures à 80 mg/kg/j., un second traitement s'avérant parfois nécessaire.

3° *Action sur diverses parasitoses.*

MM. les Professeurs J. COUDERT et J.-P. GARIN, de la Faculté de Médecine de Lyon, tentèrent les premiers d'élargir le champ d'action de cet antibiotique.

Les applications thérapeutiques qu'ils réalisèrent sont pour la plupart originales et sont consignées dans la thèse de DREVET. Elles apportent la preuve de l'activité du sulfate de paromomycine sur diverses parasitoses

intestinales à protozoaires ou helminthes, affections pour lesquelles les nombreuses médications utilisées s'avéraient souvent décevantes.

A) PROTOZOAIRE.

1° *Flagellés* :

a) *Lamblases* : 6 cas de lamblase sont traités par le sulfate de paromomycine (P^r COUDERT). Les doses utilisées sont de 12,5 mg/kg/j. pendant 5 jours, le traitement ambulatoire étant de règle.

— 4 sujets sont déparasités par une seule cure.

— 1 sujet rebelle aux dérivés quinoléiques et arseniés a pu être déparasité par la prise de paromomycine seule, puis en alternance avec la quinacrine.

— 1 cas est déparasité temporairement et présente à nouveau des kystes de lamblas 40 jours après l'arrêt du traitement ; une simple recontamination est vraisemblable.

Actuellement, dans le traitement de la lamblase, le sulfate de paromomycine constitue 1/3 de la cure, le reste étant assuré par l'association métronidazole (1) - mépacrine (2).

b) *infestations à chilomastix* : dans deux formes d'infestation à chilomastix, avec diarrhée tenace, résistant à de nombreux traitements, la paromomycine a seule apporté une guérison clinique et parasitologique durable.

c) *Trichomonose intestinale* : une cure de 6 grammes de paromomycine en 10 jours réalise la guérison

(1) « FLAGYL » : Lab. Spécia.

(2) « QUINICRINE » : Lab. Spécia.

des signes fonctionnels et le déparasitage des selles trois mois après le traitement, chez un malade atteint d'une diarrhée à trichomonas évoluant depuis 15 ans.

d) *Trichomonose vaginale*: 2 cas de vaginite à trichomonas sont traités par la paromomycine: 2 ovules de paromomycine – hydrocortisone par jour pendant 15 jours.

Ces 2 malades qui présentaient des vaginites à trichomonas rebelles à tout traitement, ont présenté des périodes d'amélioration coïncidant avec le traitement par les ovules de paromomycine. Les résultats sont temporaires (3 ou 4 mois), mais il est à remarquer que dans les deux cas, il n'a pas été fait mention d'un traitement du conjoint, ce qui est peut-être à l'origine des rechutes constatées.

2° *Application à l'amibiase intestinale*:

L'application thérapeutique de la Paromomycine à 8 amibiases intestinales, toutes anciennes, vient confirmer les résultats obtenus dans les indications précédemment exposées. On retrouve:

1) la dissociation se manifestant entre les résultats coprologiques et fonctionnels, la disparition des amibes étant beaucoup plus fréquente que l'amélioration des signes cliniques (8 déparasitages obtenus mais seulement 3 améliorations cliniques).

2) la bonne tolérance de la cure de 4 grammes, unique ou répétée.

3° *Infusoires: Balantidiose.*

Un seul cas de cette parasitose, exceptionnelle en France, chez l'homme du moins, est rapporté. Proche de l'amibe par sa biologie et son activité pathogène,

« *Balantidium Coli* » invitait à tenter le traitement par la paromomycine.

Chez ce malade, recevant 5 grammes de paromomycine en 5 jours, le déparasitage des selles est maintenu trois mois après la fin du traitement.

B) HELMINTHIASES

1° *Oxyurose.*

L'ensemble des applications de la paromomycine aux oxyuroses porte sur 14 cas dont 12 chez des enfants. On n'enregistre que 3 échecs et le déparasitage est obtenu en 1 à 8 jours à la dose moyenne de 15 mg/kg/j.

La paromomycine pourrait avoir dans le cas des oxyuroses un rôle prophylactique. En effet, la réinfestation en milieu fermé explique le nombre de rechutes à la cinquième semaine; des cures espacées de paromomycine permettraient peu à peu un dépistage de l'ensemble des sujets et limiteraient la réinfestation en coupant le cycle.

2° *Trichocéphalose.*

Dans cette helminthiase les résultats obtenus s'avèrent peu encourageants, dus peut-être à une résistance particulière du parasite.

3° *Ankylostomose.*

Dans cette helminthiase, autant que l'on puisse juger sur une seule observation, la paromomycine se révèle inactive, mais il serait souhaitable de reprendre l'expérimentation à des posologies différentes, le traitement institué dans le cas étudié étant particulièrement bref (prise unique de 4 grammes pour amibiase + ankylostomose).

CONCLUSION

Les résultats obtenus dans les parasitoses intestinales et notamment dans les helminthiases ouvraient les portes à de nouvelles applications thérapeutiques du sulfate de Paromomycine; le taeniasis en particulier, par sa relative fréquence dans nos pays, méritait une investigation systématique. Pourtant, jusqu'à ce jour, une seule étude expérimentale a été effectuée. ULIVELLI, en 1963, a traité 41 cas de taeniasis à la Clinique Pédiatrique de l'Université de Florence. Les résultats obtenus ont été confirmés par une deuxième expérimentation, effectuée en 1964 sur 27 cas traités.

Dans le chapitre suivant nous analyserons l'application thérapeutique d'ULIVELLI, parallèlement à la nôtre.

III. — CONDITIONS ET ANALYSES DES OBSERVATIONS

A) CONDITIONS DES OBSERVATIONS

Les 20 sujets, porteurs de *taenia saginata*, pour lesquels nous avons prescrit un traitement par le sulfate de paromomycine ont été vus à la consultation des maladies parasitaires et tropicales de l'Hôpital de la Croix-Rousse (Clinique des maladies infectieuses : Professeur BERTOYE).

Tous ont reçu, quatre mois après la consultation, une fiche sur laquelle figure un certain nombre de questions concernant les troubles éventuels provoqués par la prise du médicament, l'élimination du ver, l'état parasitologique et clinique du sujet 4 mois après le traitement.

Le tableau suivant résume ces 20 observations : nous rapportons également les tableaux concernant les 68 observations d'ULIVELLI.

RESUME DES OBSERVATIONS D'ULIVELLI (1^{re} série)

N° des Obs.	Age	Poids (kg)	Nombre de traitements antérieurs	Taenia en cause	Doses de Paromomycine mg/kg/j	Durée du traitement	Tolérance	Examens coprologiques après le traitement		Examens les mois suivants	Résultat	Observations
								Tête	Anneaux			
1	10 a.	30		T. Sag.	33,3	4 j.		+	+	14 Nég.	Guérison	
2	14 m.	12	> 1	»	20,8	5 j.			+	12 »	»	
3	10 a.	32	3	»	31,2	4 j.		+	+	16 »	»	
4	20 m.	17	> 1	»	22	4 j.			+	20 »	»	
5	14 a.	38	1	»	19,7	3 + 2 j.	Diarrhée	+	+	24 »	»	
6	2 a.	15		»	16,6	4 j.			+	24 »	»	
7	5 a.	25	> 1	»	30	2 + 2 j.			+	13 »	»	
8	4 a.	23	1	»	43,2	3 j.			++	24 »	»	
9	18 m.	10,5		»	25	4 j.			+	14 »	»	
10	14 a.	22	2	»	34	5 j.			+	12 »	»	
11	12 a.	35	> 1	»	29,4	4 j.			+	9 »	»	
12	15 m.	13,5	> 1	»	19,2	2 + 2 j.	Diarrhée		+	8 »	»	
13	14 m.	14		»	17,7	4 j.			+	6 »	»	
14	3 a.	16		»	31,2	4 j.	Diarrhée		+	10 »	»	

RÉSUMÉ DES OBSERVATIONS D'ULIVELLI (suite)

N° des Obs.	Age	Poids (kg)	Nombre de traitements antérieurs	Tenia en cause	Doses de Paromomycine mg/kg/j	Durée du traitement	Tolérance	Examens coprologiques après le traitement		Examens les mois suivants	Résultat	Observations
								Tête	Anneaux			
15	2 a. 1/2	17	1	T. Sag.	20,3	5 j.	Diarrhée	+	+	8 Nég.	Guérison	
16	12 a.	37		»	29,7	5 j.	Diarrhée	+	++—	6 »	»	
17	2 a.	15		»	40	4 j.			+	30 »	»	
18	14 a.	40		»	25	4 j.		+	++—	26 »	»	
19	3 a.	18		»	41,6	5 j.			+	8 »	»	
20	10 a.	30		»	33,4	4 j.	Diarrhée		+—	16 »	»	
21	4 a.	23		»	34,7	4 j.			+—	12 »	»	
22	5 a.	25	> 1	»	32	4 j.			+—	16 »	»	
23	3 a.	17		»	44	5 j.			+	18 »	»	
24	9 a.	31		»	40,2	4 j.			+	14 »	»	
25	4 a.	24		»	31,2	4 j.	Diarrhée		++	12 »	»	
26	3 a.	23		»	32,6	4 j.			++	14 »	»	
27	4 a.	15	3	»	33,3	5 j.		+	+++	7 »	»	

RESUME DES OBSERVATIONS D'ULIVELLI (suite)

N° des Obs.	Age	Poids (kg.)	Nombre de traitements antérieurs	Taenia en cause	Doses de paromomycine mg./kg./i	Durée du traitement	Tolérance	Examens coprologiques après le traitement		Examens les mois suivants	Résultat	Observations
								Tête	Anneaux			
28	33 a.	61	1	T. Sag.	20,4	5 j.	Diarrhée	+	+ + —	22 Nég.	Guérison	
29	33 a.	58	1	»	21,5	5 j.			+ + —	16 »	»	
30	16 a.	51	1	»	19,6	5 j.			+	20 »	»	
31	27 a.	51	> 1	»	25	4 j.		+	+	26 »	»	Gravidité
32	50 a.	80	1	»	25	3 j.			+ —	14 »	»	
33	40 a.	63		»	19,8	3 j.			+ —	18 »	»	
34	28 a.	55		»	22,7	4 j.			+ —	24 »	»	
35	17 a.	48		»	20,8	4 j.			+ —	12 »	»	
36	30 a.	57		»	11,4	4 j.	Vomissements		+ —	Récidive pen- dant 3 mois	Echec	Diabète
37	25 a.	50	2	»	25,5	4 j.	Diarrhée		+ —	18 Nég.	Guérison	
38	29 a.	60	1	»	16,6	3 j.	Diarrhée		+	4 »	»	
39	25 a.	48	1	»	26	3 j.			+	24 »	»	
40	40 a.	70		»	17,5	3 j.	Nausées		+	6 »	»	
41	54 a.	60	1	»	16,6	3 j.		+	+	4 »	»	

RESUME DES OBSERVATIONS D'ULIVELLI (suite)

No des Obs.	Age	Poids (kg)	Nombre de traitements anterieurs	Taenia en cause	Doses de Paromomycine mg/kg/j	Durée du traitement	Tolérance	Examens coprologiques après le traitement	Examens les mois suivants	Résultat	Observations
1	2 a.	14	1	T. Sag.	35,7	4 j.	Diarrhée	+++	4-16 Nég.	Guerison	
2	8 a.	24	> 1	»	33,7	5 j.		+—	5-11 »	»	
3	14 a.	41	> 1	T. Sol.	30,4	5 j.	Diarrhée	+ +—	4-10 »	»	
4	2 a.	13,2		T. Sag.	28,8	5 j.		+ +—	4 »	»	
5	4 a.	16,3	2	»	31	4 j.		+++	4 »	»	
6	5 a.	22,3	> 1	»	27,4	5 j.		+++	4 »	»	
7	6 a.	20,4	1	»	30	3 j.	Diarrhée	+ +—	3 »	»	
8	15 m.	12		»	50	3 j.	Diarrhée	+—	3 »	»	
9	2 a.	14		»	35,7	4 j.		+++	5-12 »	»	
10	5 a.	18	2	»	33,3	5 j.	Diarrhée	+—	4-11 »	»	
11	2 a. 1/2	13,5		»	28,6	5 j.	Diarrhée	+ +—	4-10 »	»	
12	5 a.	19	> 1	»	31,6	4 j.		+ +—	4-8 »	»	
13	9 a.	26	> 1	»	28,8	5 j.		+ +—	4-7 »	»	
14	19 m.	12,4		»	31	4 j.		+ +—	4-7 »	»	R.A.A.

RESUME DES OBSERVATIONS D'ULIVELLI (suite)

N° des Obs.	Age	Poids (kg)	Nombre de traitements antérieurs	Taenia en cause	Doses de Paromomycine mg/kg/i	Durée du traitement	Tolérance	Examens coprologiques après le traitement		Examens les mois suivants	Résultat	Observations
								Tête	Anneaux			
15	4 a.	15,6	3	T. Sag.	29,8	4 j.	Nausées	++	—	48 Nég.	Guérison	
16	2 a.	13,3		»	19,2	4 j.		+++		5-9 »	»	
17	16 m.	10		»	25	4 j.	Diarrhée	++	—	5-7 »	»	
18	5 a.	14,6		»	30,8	4 j.	Diarrhée	+	—	46 »	»	
19	3 a.	14		»	35,7	4 j.		++	—	5 »	»	
20	11 a.	24		»	33,7	5 j.		++	—	46 »	»	
21	4 a.	18		»	33,3	4 j.	Diarrhée	+	—	5 »	»	Cardiopathie mitrale
22	22 a.	75	> 1	»	23,3	5 j.		+++		46 »	»	Cardiopathie mitrale
23	63 a.	58	3	»	21,5	4 j.	Diarrhée	+	—	6 »	»	Grossesse
24	29 a.	70	3	»	21,7	5 j.		++	—	49 »	»	
25	31 a.	59	1	»	43	6 j.		+++		48 »	»	
26	30 a.	90	1	»	27,7	5 j.	Douleurs épigastriques	++	—	4 »	»	Diabète
27	33 a.	81		»	24,6	5 j.		++	—	4 »	»	Epilepsie

OBSERVATIONS LYONNAISES

N° des Observations	Age/ Poids	Sexe	Nombre de traite- ments antr.	Ancienneté de la contami- nation	Eosino- phile	Scotch	Dose de Paromo- mycine (g)	Tolérance		Effets sur le T.aemia	Résultat après 4 mois	Observations
								Immédiate	Jours suyvants			
1. T... Paul	43	M	2	5 m.		= 0	4	Douleurs abdomi- nales	Bonne	Éliminé de façon non reconnaissable	Guérisson	Persistence de troubles digestifs
2. G... Jacques	24	F	3	9 m.	13 %	= 0	4				»	
3. A...	40	M					4	Bonne	Bonne	Éliminé de façon non reconnaissable	»	Persistence de troubles digestifs
4. P... Sylvette	14/ 47	F	0	3 m. 1/2	2 %	ToxopDC = + 1/50 TLT = + 1/200 = 0	4	Nausées	Bonne	Éliminé 6 h après (chaînes de 20 cm)	»	
5. B... J.-Claude	23	M	4	8 m.	8 %		4	Bonne	Bonne	Éliminé de façon non reconnaissable	»	Tricocéphalose associée
6. H... Georges	55	M	0	3 m. 1/2			4	Troubles intestinaux	Troubles intestinaux		»	
7. G... Yves	6/ 18	M	2	18 m.	7 %	= 0	2	Céphalées	Vertiges	Éliminé de façon non reconnaissable	»	Convulsions dans l'enfance
8. D... Jean-Fr.	2 1/2/ 15	M	0	3 m. 1/2			1,5	Bonne	Bonne	Anneaux éliminés dans la 1 ^{re} journée	»	
9. G... Paulette	41/ 51	F	0	4-5 m.	7 %		3	Nausées	Bonne	Éliminé de façon non reconnaissable Anneaux éliminés	»	
10. V... Gétard	30	M	3	4 ans		Œufs de T. Sag.	4	Bonne	Bonne	Anneaux éliminés dans la 1 ^{re} journée	»	

OBERVATIONS LYONNAISES (suite)

No des Observations	Age/ Poids	Sexe	Nombre de traite- ments antér.	Ancienneté de la contami- nation	Eosino- phlie	Scotch T. Sag.	Dose de Parono- mycine (g)		Tolérance		Effets sur le Taenia	Résultat après 4 mois	Observations
									Immédiate	Jours suivants			
11. B... Abdâhm.	22	M	0		1 %	Œufs de T. Sag.	4		Diarrhée	Diarrhée	Éliminé 4 jours après pendant quelques jours	Guérison	+ Ankylostomose + Paludisme
12. M... Pierre	35	M	1	5 m.			4		Vertiges	Bonne	Éliminé de façon non reconnaissable	»	
13. B... Claudine	19	F	1	1 an		= 0	4		Bonne	Bonne	Éliminé de façon non reconnaissable	»	Grosse consommation de viandes saignantes
14. C... Bernad.	34	F	7	5 ans			4					»	
15. M... Gérard	3 1/2/ 15,9	M	2	18 m.	13 %	Œufs de T. Sag.	0,75 × 5 j.		Bonne	Bonne	Anneaux éliminés pendant 3 jours Anneaux éliminés le lendemain	»	Oxyurose familiale
16. D... Louis	44/ 82	M		3 m. 1/2	1 %		4		Bonne	Bonne		»	Imprégnation éthylque
17. B... Charles	41	M	2 ou 3	1 an			4		Diarrhée	Diarrhée	Éliminé de façon non reconnaissable	»	
18. S... Colette	37	F	0	3 m. 1/2	entre 8 et 20 %	= 0	4		Vomisse- ments	Bonne	Éliminé de façon non reconnaissable	»	Maladie de Hodgkin
19. D... Françoise	15	F	3	18 m.		Œufs de T. Sag.	4		Bonne	Bonne	Éliminé de façon non reconnaissable	»	
20. D... Marie-L.	45	F	0	1 an	7 %	= 0	4		Bonne	Bonne	Éliminé de façon non reconnaissable	»	+ Paludisme

B) ANALYSE DES OBSERVATIONS

1° ETIOLOGIE.

La grande majorité des cas observés par ULIVELLI sont dus à *taenia saginata* : 67 cas ; un seul est dû à *Taenia Solium*. L'âge des sujets varie de 14 mois à 70 ans : 48 enfants de 14 mois à 17 ans, 20 adultes de 20 à 70 ans. Parmi ces 68 sujets, 36 avaient reçu un ou plusieurs traitements antérieurs.

Pour nos 20 observations, l'âge des sujets s'étend de 2 ans 1/2 à 55 ans ; 5 sont des enfants de moins de 15 ans. Tous sont porteurs de *Taenia Saginata*.

-- 12 sujets sont de sexe masculin, 8 de sexe féminin.

L'ancienneté de la contamination est en moyenne de 1 an : elle varie de 3 mois 1/2 à 5 ans.

— 11 personnes ont subi un ou plusieurs traitements antérieurs ; l'une d'elles (obs. n° 14) a été soumise à 7 traitements en 5 ans.

Par l'interrogatoire, nous avons pu déterminer dans quelques cas le mode de contamination ; en effet, plusieurs sujets font une consommation importante de viandes saignantes.

— 4 sujets présentent une parasitose associée :

- *T. Saginata* + oxyurose ;
- *T. Saginata* + tricocéphale ;
- *T. Saginata* + paludisme ;
- *T. Saginata* + paludisme + ankylostomose.

Dans un cas, on relève une imprégnation éthylique intercurrente. Un autre sujet (âgé de 6 ans) possède des antécédents de convulsions dans l'enfance.

2° DIAGNOSTIC.

Le retentissement psychique de cette parasitose est évident et il n'est pas rare de rencontrer de véritables « taenophobes », soit d'anciens porteurs réellement débarrassés, soit des anxieux qui rapportent maints petits troubles digestifs à la présence du ver. Et il serait évidemment illusoire, peut-être même nocif, de traiter pour taeniasis un sujet affecté d'une colite muco-membraneuse sans avoir vérifié la nature exacte de ces débris. Le diagnostic représente donc la première étape du traitement. Il repose :

a) sur la découverte par le malade, ou la mère de l'enfant, d'anneaux expulsés qui font suspecter la parasitose.

Il est bon cependant de vérifier la nature exacte de ces éléments car bon nombre de déchets alimentaires non digérés peuvent simuler, au premier abord, un élément parasitaire.

L'anneau en bon état se reconnaît sans difficulté. L'examen à la loupe, après compression entre 2 lames, permet de reconnaître une organisation interne, l'utérus ramifié occupant toute la longueur de l'anneau, et le pore génital sur un bord latéral.

b) l'examen coprologique habituel présente peu d'intérêt puisqu'il n'y a pas ponte dans le tube digestif pour *Taenia Saginata*. Par contre, on peut, par la méthode du papier ruban adhésif, recueillir au niveau de la muqueuse anale quelques œufs, comme pour le diagnostic de l'oxyurose (méthode de Graham, mise en honneur à Lyon par M. ROMAN). Chez nos sujets, cette méthode a été pratiquée dans 11 cas : Des œufs de *taenia saginata* ont été découverts dans 4 cas.

c) la recherche d'une hyperéosinophilie constitue un élément de probabilité. Nous avons effectué cette

recherche chez 10 de nos sujets : ce taux varie entre 1 et 13 % ; dans 7 cas, il est égal ou supérieur à 7 %.

Pour une de nos observations, nous avons pu tracer une courbe de l'éosinophilie avant l'apparition des anneaux, c'est-à-dire durant les 3 mois qui ont suivi la date de la contamination. Cette observation exceptionnelle, qui nous a été confiée par M. le Professeur Agrégé FAVRE-GILLY mérite d'être rapportée en détail.

Obs. n° 18 : S... Colette - 37 ans.

Malade envoyée par M. le Professeur FAVRE-GILLY pour *Taenia Saginata* le 4-3-65.

Cette malade avait consulté en décembre 1964, pour adénopathies sus-claviculaires droites et axillaires droites qui avaient débuté en août 1964 avec épisodes fébriles. En vue d'un diagnostic étiologique, ont été pratiqués :

1° Une ponction ganglionnaire qui montre une formule réticulolymphocytaire.

2° Les réactions de la toxoplasmose :

— la réaction de Déviation du Complément est négative ;

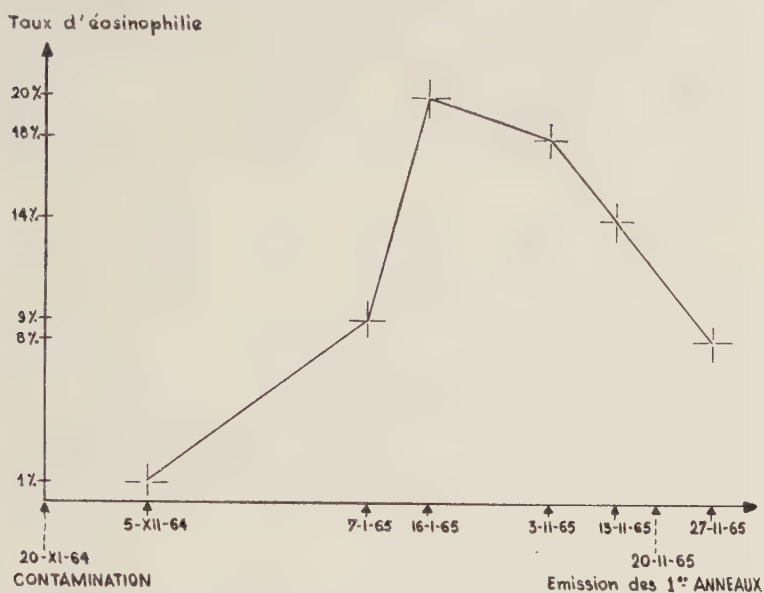
— le test de lyse de Sabin et Feldman est + au 1/20, — au 1/100.

3° Entre le 5-12-64 et le 27-2-65, des hémogrammes successifs ont été pratiqués : l'hyperéosinophilie constatée est trop forte pour être celle d'une hémopathie.

4° Une biopsie ganglionnaire pratiquée le 22-4-65 a montré qu'il s'agissait d'une maladie de Hodgkin.

Chez cette malade, la première élimination des anneaux de *Taenia Saginata* date du 20-2-65 ; la contamination remonte donc au 20-11-64. L'hyperéosinophilie constatée lors de cette période traduit donc l'infes-

tation par *Taenia Saginata*. La courbe tracée à partir de ces différents taux d'éosinophilie se superpose à celle décrite plus généralement par LAVIER dans les helminthiases tissulaires.



Jusqu'à nos jours, il était admis que l'éosinophilie dans le taeniasis était une éosinophilie peu importante, en général au-dessous de 10 %, et qu'elle ne rentrait pas dans le cadre des hyperéosinophilies des helminthiases tissulaires évoluant selon la loi habituelle, réalisant la courbe de LAVIER en « cou d'archet ». En fait, l'éosinophilie sur laquelle on se basait était celle enregistrée lorsque le ver était adulte au moment de l'émission des anneaux et on était dans l'ignorance de ce qui se passait pendant la maturation du ver.

L'observation que nous présentons est tout à fait privilégiée puisque c'est à l'occasion d'une autre affection que les hémogrammes successifs ont pu être pratiqués régulièrement. Sur la courbe que nous avons réalisée, on peut voir que 15 jours après la contamination l'éosinophilie est encore normale (1 %), mais que

1 mois 1/2 après la contamination, elle est déjà à 9 % et qu'elle atteint son maximum au 2^e mois (20 %) ; au 3^e mois, au moment où les anneaux apparaissent, elle a chuté à nouveau (8 %). On peut donc en conclure que l'hyperéosinophilie dans les taeniasis à *Taenia Saginata* décrit une courbe identique à celle de LAVIER, démarre assez tardivement (environ un mois après la contamination), le maximum est atteint vers le 2^e mois et au 3^e mois elle est redescendue à un taux inférieur à 10 %.

Il est évident qu'une seule observation ne permet pas d'établir une loi générale et de rapprocher avec certitude les taeniasis à *Taenia Saginata* aux helminthiases tissulaires en ce qui concerne l'évolution de l'hyperéosinophilie, mais ceci est très probable et nous espérons dans l'avenir pouvoir récolter d'autres observations aussi privilégiées et apporter ainsi une preuve à l'hypothèse que nous avançons aujourd'hui.

C) CONDUITE DU TRAITEMENT

Le sulfate de Paromomycine est présenté sous forme de capsules dosées à 0,25 g.

Le traitement a été prescrit suivant 2 modalités.

1° *Cure de 4 à 6 jours* : méthode utilisée par ULIVELLI :

— chez l'adulte : 25 mg/kg/j. en moyenne pendant 4 à 6 jours, la dose totale atteignant 7 à 9 grammes ;

— chez l'enfant : 30 mg/kg/j. en moyenne pendant 3 à 5 jours, soit une dose totale de 1,5 à 4 grammes suivant l'âge et le poids du malade.

2° *Dose unique* : c'est la méthode que nous avons utilisée pour nos malades : en voici les modalités :

- la veille au soir, diète hydrique : bouillon de légumes salé, un jus de fruit sucré ;

- le lendemain matin, à la place du petit déjeuner :

— Adulte : 4 grammes de Paromomycine, soit 16 capsules à avaler avec très peu d'eau (1 ou 2 capsules toutes les 1 ou 2 minutes). Ne rien prendre jusqu'à midi et ne pas effectuer de purgation. Le repas de midi est normal.

— Enfant : 1,5 à 2 grammes suivant l'âge et le poids.

D) LA TOLERANCE

1° Parmi les 68 sujets traités par ULIVELLI, 24 ont présenté quelques troubles au cours du traitement par la paromomycine. Dans 19 cas, il s'agit de diarrhée peu importante ayant cédé dès l'arrêt du traitement ; 4 ont présenté des nausées et 1 quelques douleurs épigastriques peu intenses, ces troubles disparaissant dès l'arrêt du traitement.

— Dans 2 cas, observations n° 31 (1^{re} série) et n° 24 (2^e série), le traitement a été appliqué chez des femmes en cours de grossesse (4^e mois). Il a été très bien supporté et n'a provoqué aucune perturbation sur l'évolution de la gestation.

— L'un des sujets (observation n° 25) atteint de diabète avait déjà subi, sans succès, un traitement par la paromomycine. Une deuxième cure, à doses plus élevées a entraîné une guérison totale de la parasitose sans aucune réaction secondaire.

— Le traitement a été également bien toléré par 2 sujets atteints de cardiopathie mitrale et par un sujet présentant une comitialité.

2° *Expérimentation lyonnaise.*

Pour nos 20 sujets, nous avons étudié la tolérance du produit dans les heures qui suivent la prise du médicament puis dans les jours suivants.

a) tolérance immédiate :

10 sujets ont parfaitement supporté le traitement, 4 ont présenté de la diarrhée, 3 des nausées, 1 des vertiges, 1 des céphalées, 1 des douleurs abdominales.

b) tolérance tardive :

Elle a été bonne pour 15 de nos malades : les 10 qui avaient bien supporté la prise du médicament plus 5 qui ayant présenté des troubles après l'absorption médicamenteuse, ont vu ces troubles disparaître en moins de 24 heures ; 3 ont conservé de la diarrhée durant quelques jours, 1 des vertiges, 1 des céphalées.

— le malade (obs. n° 16) qui présentait en outre une imprégnation éthylique a très bien supporté le traitement ainsi que les jeunes enfants âgés respectivement de 2 ans 1/2 et 3 ans 1/2.

En conclusion, sur l'ensemble de ces 2 séries d'observations, il apparaît que le traitement est très bien supporté dans 60 % des cas. Les troubles présentés sont toujours mineurs et disparaissent soit, dès l'arrêt du traitement lorsque celui-ci est effectué en cure de plusieurs jours, soit en quelques heures ou quelques jours, lorsque le médicament est absorbé en dose unique. Aucune intolérance n'est relevée dans les associations morbides.

E) EFFETS SUR LE VER

1° *Expérimentation d'ULIVELLI.*

Dans 12 cas seulement, ULIVELLI a pu retrouver la tête du scolex. Dans tous les autres cas, les examens de selles en cours de traitement ou les jours suivants ont montré la présence d'anneaux pratiquement toujours lysés.

2° *Expérimentation lyonnaise.*

Nous n'avons pas personnellement recherché la tête du scolex et nous sommes fiés aux réponses de nos malades après un délai de 4 mois. Dans 12 cas, le ver a été éliminé de façon non reconnaissable ; dans 2 cas, il a été éliminé sous forme de fragments, dans les heures qui ont suivi la prise du médicament. Pour 6 autres sujets, l'élimination par fragments a débuté 2 à 4 jours après le traitement et s'est poursuivie durant 2 à 3 jours.

Après traitement, le ver apparaît donc dans les selles sous forme fragmentée : il est le plus souvent plus ou moins entièrement détruit, confondu avec les autres produits d'élimination donc difficilement reconnaissable. Ceci provient de l'action taenicide du médicament ; en effet les vers morts sont attaqués et détruits par les sucs digestifs, au contraire, après traitement par un taenifuge, le ver est éliminé vivant, car les sucs n'ont sur lui aucune action.

F) TESTS DE GUERISON

De toute façon, le test de guérison indispensable consiste dans la non réapparition des anneaux pendant les 4 mois qui suivent la prise médicamenteuse.

— ULIVELLI effectue des contrôles coprologiques successifs dans les mois qui suivent le traitement. Ces examens ont été négatifs chez tous les sujets.

— Lors de notre expérimentation, nous avons demandé à nos malades s'ils avaient constaté la présence d'anneaux dans leurs selles dans les 4 mois qui ont suivi la prise médicamenteuse : tous ont répondu par la négative. La guérison parasitologique a donc été obtenue dans tous les cas.

G) COMMENTAIRES

Nous appuyant sur nos propres observations ainsi que sur l'expérimentation d'ULIVELLI, nous pouvons tracer un bilan de l'activité de la Paromomycine dans le traitement des taeniasis à *Taenia Saginata*. Ce bilan sera conduit par comparaison avec le niclosamide, taenicide le plus efficace et le plus utilisé actuellement en suivant les critères qui nous ont permis de définir un « bon taenicide ».

1° EFFICACITÉ.

Nos 20 malades ont été débarrassés de leur parasite, ULIVELLI compte 40 guérisons sur 41 sujets traités lors de la première expérimentation, et 27 guérisons pour 27 sujets traités lors de la seconde. Au total, le nombre des succès s'élève donc à 87 pour 88 sujets traités, soit un pourcentage de 98,9 %. A noter que le seul échec lors de la 1^{re} expérimentation d'ULIVELLI a

été repris lors de la seconde et guéri par des doses de paromomycine supérieures aux premières.

Pour le niclosamide, l'expérimentation est plus importante. Dans la thèse de BILLEREAU, on compte 803 sujets porteurs de *Taenia Saginata* traités, 677 avec succès (soit un pourcentage de succès de 84,30 %). Malgré la moindre ampleur de notre statistique, il semble donc que nous puissions conclure à une efficacité supérieure de la Paromomycine.

2° INNOCUITÉ.

Aucun incident n'a été enregistré lors de l'application du Niclosamide, aussi bien chez le tout jeune enfant (à partir de 10 mois) que chez la femme en cours de grossesse.

Pour la Paromomycine, son non-passage dans la circulation générale lui donne une toxicité pratiquement nulle. Les troubles enregistrés lors de son application sont toujours bénins. Il s'agit le plus souvent de diarrhée (3 à 4 selles par jour) qui cède dès l'arrêt du traitement lorsque celui-ci est appliqué en 4 ou 5 jours, ou en 2 ou 3 jours lorsque nous utilisons une dose unique de Paromomycine.

3° FACILITÉ D'ADMINISTRATION.

Lors de l'emploi en dose unique, la paromomycine, aussi bien que le Niclosamide, a l'avantage de supprimer les désagréments qui précèdent et suivent la prise des autres médications taenicides, l'importance de ce « cérémonial » étant hors de rapport avec la bénignité que revêt en général cette parasitose. Ainsi sont supprimés « la mise en condition » du malade, le jeûne, le lavement évacuateur, précautions peu agréables qui, pour bien des sujets, rendaient le traitement inacceptable.

4° LE PRIX DE REVIENT.

Il est à l'avantage du Niclosamide :

— Pour le Niclosamide : coût de la cure pour un adulte : classe 7.

— Pour la Paromomycine : coût de la cure pour un adulte : classe 36.

L'efficacité du Niclosamide sur les autres taenias est vérifiée. C'est ainsi que le pourcentage des succès atteint 64 % pour *taenia solium* (14 malades traités), 70 % pour *hyménolepis Nana* (204 sujets traités) ; 83 % pour *diphyllobothrium latum* (308 sujets traités). Ces résultats sont rapportés dans la thèse de M. BILLEREAU.

— Hormis un seul cas de taeniasis dû à *taenia Solium* traité d'ailleurs avec succès par ULIVELLI, la totalité des malades concernés par notre expérimentation et celle d'ULIVELLI étaient porteurs de *taenia saginata*. L'efficacité de la paromomycine sur les autres taenias reste donc à rechercher.

5° MODE D'ACTION.

Il reste inconnu. L'étude de la formule chimique développée ne permet pas de mettre en évidence une analogie structurale avec les autres taenicides. dichlorophene et Niclosamide, produits dont l'activité résulte d'une interr réaction où les produits de la muqueuse digestive peuvent jouer un grand rôle.

IV. — INDICATIONS - POSOLOGIE

A) INDICATIONS

La multiplicité des drogues employées jusqu'alors dans le traitement du taenia rend compte de la difficulté à satisfaire à la fois le caractère d'efficacité et celui d'innocuité pour l'hôte.

Efficace à 98,9 %, la paromomycine, comme le Niclosamide, ne présente aucune toxicité : comme ce dernier, il s'impose donc pour le traitement des sujets fragiles : enfants, vieillards, femmes enceintes. Ne passant pas dans la circulation générale, il ne risque pas de perturber à distance les organes nobles déficients et il n'influence ni l'insuffisance hépatique, ni l'insuffisance rénale.

Ses indications en fonction du parasite dérivent de son action strictement limitée à l'intérieur de la lumière intestinale :

— Son action taenicide ne couvre que les infestations à taenia saginata, une efficacité probable sur les autres taenias restant toutefois à démontrer.

— Nous avons rappelé les indications de la paromomycine dans certaines protozooses (amibiase, lambliaise, trichomonose intestinale), ainsi que dans quelques helminthiases (oxyurose).

— On comprend d'autant mieux l'intérêt de cette polyvalence que l'on connaît la fréquence des parasitoses associées : les associations taenia-amibiase, taenia-lambliaise, taenia oxyurose étendent encore le champ des indications de la paromomycine.

B) POSOLOGIE

Le mode d'administration et la posologie méritent d'être à nouveau précisés :

— la veille au soir, on prescrira une diète hydrique : bouillon de légumes salé, 1 jus de fruit sucré.

— le lendemain, à la place du petit déjeuner, les capsules de Paromomycine seront avalées avec un peu d'eau (une ou deux capsules toutes les 1 ou 2 minutes).

— jusqu'au repas de midi qui sera normal, plus rien ne sera pris et il ne sera pas prescrit de purgation.

La posologie est la suivante :

Adultes : 4 grammes soit 16 capsules à 0,25 g

Enfants :

— jusqu'à 15 kg : 1,5 g, soit 6 capsules ;

— de 15 à 30 kg : 2 g, soit 8 capsules ;

— de 30 à 50 kg : 3 g, soit 12 capsules.

CONCLUSIONS

1° Bien que l'apparition du Niclosamide ait résolu le problème du traitement des infestations par les différents taenias en effaçant la notion de « taeniasis rebelle », il est toujours intéressant de rechercher d'autres taenicides ayant des propriétés aussi remarquables.

2° Après ULIVELLI, nous avons recherché l'activité d'un antibiotique, la Paromomycine, sur les infestations par *Taenia Saginata*. A côté des 68 cas d'ULIVELLI, nous avons réuni 20 observations avec 20 succès. En rassemblant les résultats obtenus lors de ces 2 séries d'expérimentation, nous obtenons les chiffres suivants :

- 88 sujets traités par une seule cure de Paromomycine ;
- 87 sujets guéris ;
- 1 sujet guéri par une deuxième cure.

3° Cette expérimentation a permis de mettre en évidence la bonne tolérance du produit absorbé par voie orale : les troubles présentés dans 40 % des cas, le plus souvent diarrhée peu importante, disparaissent très rapidement. Le ver lysé et détruit par les sucs digestifs est éliminé dans les heures ou les jours qui suivent la prise médicamenteuse. Le mode d'action est inconnu.

4° A l'occasion de nos observations, nous avons pu étudier une courbe d'éosinophilie durant la période de maturation du ver, avant l'émission des premiers anneaux ; ce qui nous a montré qu'il existe dans les taeniasis à *Taenia Saginata* une courbe d'hyperéosino-

philie identique à celle de LAVIER concernant les helminthiases tissulaires.

5° L'indication de la Paromomycine dans le traitement des taeniasis à *Taenia Saginata* simple chez un sujet bien portant se superpose et est aussi bonne, sinon meilleure, que celle du Niclosamide ; il en est de même chez les jeunes enfants, les femmes enceintes, les femmes qui allaitent et les sujets porteurs d'une tare viscérale, mais le coût de la cure est 5 fois plus élevé avec la Paromomycine.

L'indication privilégiée de la Paromomycine dans le traitement du taeniasis est celle où celui-ci est associé à une autre parasitose : soit association à une protozoose (amibiase, lambliaze, trichomonose, chilomastix, balantidiose), soit association à une oxyurose. Dans ces cas, avec un seul médicament, la Paromomycine, on peut lutter efficacement contre deux ou plusieurs parasitoses associées.

6° La posologie conseillée est la suivante :

— la veille au soir, diète hydrique : bouillon de légumes salé, un jus de fruit sucré ;

— le lendemain, à la place du petit déjeuner, les capsules de Paromomycine seront avalées avec un peu d'eau à raison de 1 ou 2 capsules toutes les 1 ou 2 minutes.

Il ne sera pas prescrit de purgation et plus rien ne sera pris jusqu'au repas de midi qui sera normal.

Chez l'adulte : 4 grammes, soit 16 capsules.

Chez l'enfant :

— jusqu'à 15 kg : 1,5 g, soit 6 capsules ;

— de 15 à 30 kg : 2 g, soit 8 capsules ;

— de 30 à 50 kg : 3 g, soit 12 capsules.

BIBLIOGRAPHIE

BILLEREAU M. — *Thèse Méd.*, Lyon, 143, 1964.

DREVET D. — *Thèse Méd.*, Lyon, 256, 1961.

ULIVELLI A. — « Terapia antibiotica della teniasi », *Riv. Clin. Ped.*, 72, 371, 1963.

ULIVELLI A. — « Ulteriore contributo al trattamento della teniasi umana con Paromomicina », *Acta du 30^e Cong. It. Ped.*, 2, 229-34, 1964.

